

10/531433
Rec'd PCT/P 15 APR 2005

特許協力条約に基づく国際出願

願書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号

PCT

国際出願日

17.10.03

(受付印)

受領印

出願人又は代理人の書類記号
(希望する場合、最大12字) PCT2105HM

第I欄 発明の名称

フェンタニル経皮外用貼付剤

第II欄 出願人

この欄に記載した者は、発明者でもある。

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

久光製薬株式会社

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

〒841-0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
408, Tashirodaikanmachi, Tosu-shi, Saga 841-0017 JAPAN

電話番号:
03-5293-1706

ファクシミリ番号:
03-5293-1708

加入電信番号:

出願人登録番号:

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:
すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

第III欄 その他の出願人又は発明者

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

伊東 健 ITO Ken

〒305-0856 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番11号
久光製薬株式会社 筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC., Tsukuba Research
Laboratories, 25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki
305-0856 JAPAN

この欄に記載した者は
次に該当する:
出願人のみである。
出願人及び発明者である。
発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、
以下に記入しないこと)
出願人登録番号:

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:
すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

その他の出願人又は発明者が統兼に記載されている。

第IV欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

代理人

共通の代表者

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

10284 弁理士 葛和 清司 KUZUWA Kiyoshi

〒160-0003 日本国東京都新宿区本塩町19番地 AOIビル
葛和国際特許事務所

Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNERS, AOI Bldg.,
19, Honshio-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0003 JAPAN

電話番号:
03-5366-9961

ファクシミリ番号:
03-5366-9960

加入電信番号:

代理人登録番号:

通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す。

様式PCT/RO/101 (第1用紙) (2001年3月版)

第三欄の続き その他の出願人又は発明者

この続葉を使用しないときは、この用紙を履書に含めないこと。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

立石 哲郎 TATEISHI Tetsuro

〒305-0856 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番11号

久光製薬株式会社 筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC., Tsukuba Research
Laboratories, 25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki
305-0856 JAPANこの欄に記載した者は
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここに印を付したときは、
以下に記入しないこと)

出願人登録番号：

国籍（国名）： 日本国 JAPAN

住所（国名）： 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である： すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

肥後 成人 HIGO Naruhito

〒305-0856 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番11号

久光製薬株式会社 筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC., Tsukuba Research
Laboratories, 25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki
305-0856 JAPANこの欄に記載した者は
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここに印を付したときは、
以下に記入しないこと)

出願人登録番号：

国籍（国名）： 日本国 JAPAN

住所（国名）： 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である： すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

この欄に記載した者は
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここに印を付したときは、
以下に記入しないこと)

出願人登録番号：

国籍（国名）：

住所（国名）：

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である： すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

この欄に記載した者は
次に該当する： 出願人のみである。 出願人及び発明者である。 発明者のみである。
(ここに印を付したときは、
以下に記入しないこと)

出願人登録番号：

国籍（国名）：

住所（国名）：

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である： すべての指定国 米国を除くすべての指定国 米国のみ 追記欄に記載した指定国 その他の出願人又は発明者が他の続葉に記載されている。

第V欄 国の指定

(個々の口にレ印を付すこと; 少なくとも1つの口にレ印を付すこと。)

規則4.9(a)の規定に基づき次の指定を行う。ほかの種類の保護又は取扱いをいずれかの指定国(又はOAPI)で求める場合には追記欄に記載する。

広域特許

AP ARIPO特許: GHガーナGhana, GMガンビアGambia, KビンディアKenya, LスリランカSri Lanka, MWマラウイMalawi, MZモザンビークMozambique, SDスードーンSudan, SLシエラレオネSierra Leone, SZスワジランドSwaziland, TZタンザニアUnited Republic of Tanzania, UGウガンダUganda, ZMザンビアZambia, ZWジンバブエZimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国(他の種類の保護又は取り扱いを求める場合は点線に記載する)。

EA ユーラシア特許: AMアルメニアArmenia, AZアゼルバイジャンAzerbaijan, BYベラルーシBelarus, KGキルギスタンKyrgyzstan, KZカザフスタンKazakhstan, MDモルドバRepublic of Moldova, RUロシアRussia Federation, TJタジキスタンTajikistan, TMトルクメニスタンTurkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国。

EP ヨーロッパ特許: ATオーストリアAustria, BEベルギーBelgium, BGブルガリアBulgaria, CHスイスSwitzerland and Liechtenstein, CYキプロスCyprus, CZチェコCzech Republic, DEドイツGermany, DKデンマークDenmark, EEエストニアEstonia, ESスペインSpain, FIフィンランドFinland, FRフランスFrance, GB英国United Kingdom, GRギリシャGreece, HUハンガリーHungary, IEアイルランドIreland, ITイタリアItaly, LUルクセンブルクLuxembourg, MCモナコMonaco, NLオランダNetherlands, PTポルトガルPortugal, ROルーマニアRomania, SEスウェーデンSweden, SIスロベニアSlovenia, SKスロバキアSlovakia, TRトルコTurkey, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国。

OA OAPI特許: BFブルキナファソBurkina Faso, BJベナンBenin, CF中央アフリカCentral African Republic, CGコンゴ共和国Congo, CIコートジボワールCôte d'Ivoire, CMカメルーンCameroon, GAガボンGabon, GNギニアGuinea, GQ赤道ギニアEquatorial Guinea, GWギニア・ビサウGuinea-Bissau, MLマリMali, MRモーリタニアMauritania, NEニジェールNiger, SNセネガルSenegal, TDチャドChad, TGトーゴTogo, 及びアフリカ知的所有権機構のメンバー国であり特許協力条約の締約国である他の国(他の種類の保護又は取り扱いを求める場合は点線に記載する)。

国内特許(他の種類の保護又は取り扱いを求める場合は点線に記載する)

AEアラブ首長国連邦

United Arab Emirates

AGアンティグア・バーブーダ

Antigua and Barbuda

ALアルバニアAlbania

AMアルメニアArmenia

ATオーストリアAustria

AUオーストラリアAustralia

AZアゼルバイジャンAzerbaijan

BAボスニア・ヘルツェゴビナBosnia and Herzegovina

BBバルバドスBarbados

BGブルガリアBulgaria

BRブラジルBrazil

BYベラルーシBelarus

BZベリーズBelize

CAカナダCanada

CH and LIスイス及びリヒテンシュタインSwitzerland and Liechtenstein

CN中国China

COコロンビアColombia

CRコスタリカCosta Rica

CUキューバCuba

CZチェコCzech Republic

DEドイツGermany

DKデンマークDenmark

DMドミニカDominica

DZアルジェリアAlgeria

ECエクアドルEcuador

EEエストニアEstonia

ESスペインSpain

FIフィンランドFinland

GB英国United Kingdom

GDグレナダGrenada

GEグルジアGeorgia

GHガーナGhana

GMガンビアGambia

HRクロアチアCroatia

HUハンガリーHungary

IDインドネシアIndonesia

ILイスラエルIsrael

INインドIndia

ISアイスランドIceland

JP日本Japan

KEケニアKenya

KGキルギスタンKyrgyzstan

KP朝鮮North Korea

KR韓国Republic of Korea

KZカザフスタンKazakhstan

LCセントルシアSaint Lucia

LKスリランカSri Lanka

LRリベリアLiberia

LSレソトLesotho

LTリトアニアLithuania

LUルクセンブルクLuxembourg

LVラトビアLatvia

MAモロッコMorocco

MDモルドバRepublic of Moldova

MGマダガスカルMadagascar

MKマケドニア旧ユーゴスラビアFormer Yugoslav Republic of Macedonia

MNモンゴルMongolia

MWマラウイMalawi

MXメキシコMexico

MZモザンビークMozambique

NIニカラグアNicaragua

NOノルウェーNorway

NZニュージーランドNew Zealand

OMオマーンOman

PGパプアニューギニアPapua New Guinea

PHフィリピンPhilippines

PLポーランドPoland

PTポルトガルPortugal

ROルーマニアRomania

RUロシアRussian Federation

SCセーシェルSeychelles

SDスリランカSri Lanka

SEスウェーデンSweden

SGシンガポールSingapore

SLシエラレオネSierra Leone

SYシリア・アラブSyrian Arab Republic

TJタジキスタンTajikistan

TMトルクメニスタンTurkmenistan

TNチュニジアTunisia

TRトルコTurkey

TTトリニダード・トバゴTrinidad and Tobago

TZタンザニアUnited Republic of Tanzania

UAウクライナUkraine

UGウガンダUganda

US米国United States of America

UZウズベキスタンUzbekistan

VCセントビンセント及びグレナディン諸島Saint Vincent and the Grenadines

VNベトナムViet Nam

YUセルビア・モンテネグロSerbia and Montenegro

ZA南アフリカ共和国South Africa

ZMザンビアZambia

ZWジンバブエZimbabwe

以下の口は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定するためのものである。

EGエジプトArab Republic of Egypt

指定の確認の宣言: 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。但し、追記欄にこの宣言から除外する旨の表示をした国は、指定から除かれる。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から1ヶ月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。(指定の確認は、指定を特定する通知の提出と指定手数料及び確認手数料の納付からなる。この確認は、優先日から1ヶ月以内に受理官庁へ提出しなければならない。)

第VI欄 優先権主張

以下の先の出願に基づく優先権を主張する：

先の出願日 (日、月、年)	先の出願番号	先の出願		
		国内出願：パリ条約同盟国名又は WTO加盟国名	広域出願：*広域官庁名	国際出願：受理官庁名
(1) 18.10.02	特願2002- 304914	日本国 JAPAN		
(2)				
(3)				
(4)				
(5)				

他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている。

上記の先の出願（ただし、本国出願の受理官庁に対して出願されたものに限る）のうち、以下のものについて、出願書類の認証副本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本特許庁の長官）に対して請求する

すべて 優先権(1) 優先権(2) 優先権(3) 優先権(4) 優先権(5) その他は追記欄参照

*先の出願がAR IPO出願である場合には、当該先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国若しくは世界貿易機関の加盟国の少なくとも1ヶ国を表示しなければならない（規則4.10(b)(ii)) :

第VII欄 国際調査機関

国際調査機関（ISA）の選択（2以上の国際調査機関が国際調査を実施することが可能な場合、いずれかを選択し二文字コードを記載。）

ISA/JP

先の調査結果の利用請求；当該調査の照会（先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合）

出願日（日、月、年）

出願番号

国名（又は広域官庁名）

第VIII欄 申立て

この出願は以下の申立てを含む。（下記の該当する欄をチェックし、右にそれぞれの申立て数を記載）

申立て数

- 第VIII欄(i) 発明者の特定に関する申立て : _____
- 第VIII欄(ii) 出願し及び特許を与えられる国際出願日における
出願人の資格に関する申立て : _____
- 第VIII欄(iii) 先の出願の優先権を主張する国際出願日における
出願人の資格に関する申立て : _____
- 第VIII欄(iv) 発明者である旨の申立て
(米国を指定国とする場合) : _____
- 第VIII欄(v) 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て : _____

第IX欄 照合欄；出願の言語

この国際出願は次のものを含む。

(a) 紙形式での枚数
譲書(申立てを含む).....

5

この国際出願には、以下にチェックしたものが添付されている。

数

明細書(配列表または配列表
に関連する表を除く).....

15

 手数料計算用紙

1

請求の範囲.....

1

 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面

1

要約書.....

1

 国際事務局の口座への振込を証明する書面

1

図面.....

1

 個別の委任状の原本

1

小計 23 枚

 包括委任状の原本

1

配列表.....

枚

 包括委任状の享し(あれば包括委任状番号)

1

配列表に関連する表.....

枚

 記名押印(署名)の欠落についての説明書

1

(いずれも、紙形式での出願の場合はその枚数
コンピュータ読み取り可能な形式の有無を問わない
下記(C)参照)

合計 23 枚

 优先権書類(上記第一欄の()の番号を記載する): _____

1

(b) コンピュータ読み取り可能な形式のみの
(実施細則第 801 号(a)(i))(i) 配列表(ii) 配列表に関連する表 国際出願の翻訳文(翻訳に使用した言語名を記載する): _____

1

(c) コンピュータ読み取り可能な形式と同一の
(実施細則第 801 号(a)(ii))(i) 配列表(ii) 配列表に関連する表 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面

1

媒体の種類(パネル、CD-ROM、CD-R、その他)
と枚数 配列表..... 配列表に関連する表.....

(追加的享しは右欄 9. (ii)または 10.(ii)に記載)

 コンピュータ読み取り可能な配列表(媒体の種類と枚数も表示する)

1

(i) 規則 19 の 3に基づき提出する国際調査のための享し
(国際出願の一部を構成しない)

1

(ii) (左欄(i)又は(iii)にレ印を付した場合のみ)
規則 19 の 3に基づき提出する国際調査のための享しを含む追加的享し

1

(iii) 国際調査のための享しの同一性、又は左欄に記載した配列表を含む享しの同
一性についての該当事項を添付

1

10. コンピュータ読み取り可能な配列表に関連する表
(媒体の種類と枚数も表示する)

1

(i) 実施細則第 802 号の 4に基づき提出する国際調査のための享し
(国際出願の一部を構成しない)

1

(ii) (左欄(i)又は(iii)にレ印を付した場合のみ)
実施細則第 802 号の 4に基づき提出する国際調査のための享しを含む追加的享し

1

(iii) 国際調査のための享しの同一性、又は左欄に記載した、配列表に関連した表
を含む享しの同一性についての該当事項を添付

1

11. その他(書類名を具体的に記載): _____

要約書とともに提示する図面:

本国際出願の言語: 日本語

第X欄 出願人、代理人又は共通の代表者の記名押印

各人の氏名(名称)を記載し、その次に押印する。

葛和 清司



受理官庁記入欄

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

2. 図面

3. 国際出願として提出された書類を補完する書面又は図面であって
その後期間内に受理されたものの実際の受理の日(訂正日) 受理された

4. 特許協力条約第 11 条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日

 不足図面がある5. 出願人により特定された
国際調査機関 I S A / J P 6. 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に
調査用享しを送付していない。

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日:

明月 糸田 書

フェンタニル経皮外用貼付剤

技術分野

本発明は、フェンタニルを2日以上の長期投与を可能とし、安定性、皮膚透過性、製造コストの低減を図ることを目的とする貼付剤に関する。具体的には、粘着剤として、ポリイソブチレン、鉛油、ミリスチン酸イソプロピルおよびフェンタニルを含有したことを特徴とする経皮外用貼付剤に関する。

背景技術

従来のフェンタニル貼付剤としては、リザーバータイプのフェンタニル貼付剤が存在する（例えば特許文献1参照）。しかし、リザーバータイプの貼付剤は、薬物貯蔵層に溶液または半固体として薬物を封入するため、その内容物の揮発および漏れが生じないように、精度の高い製造工程が要求されること、並びに構造上薬物放出速度制御膜を必須とするため、製剤を構成するバーツ数が多くなることなどによって、製造方法が複雑にならざるを得ないという欠点を有している。

また、薬物塩と有機酸塩とを含有するイオンペアを利用したフェンタニル貼付剤であって、SISおよびPIBを含有する混合粘着基剤がそれぞれ開示されている（例えば特許文献2及び特許文献3参照）。しかし、イオンペアタイプの貼付剤についても、安定なイオン対を形成するために多量の有機酸塩を添加する必要があるため、製造工程（粉碎、混合、成膜、乾燥）に対して条件の制限が多く、製造方法が複雑であること、および薬物放出性または吸収性が高いため、薬物適用中の薬物の枯渇の進行が早く、1日を越える長期の薬効持続に適さないなどの欠点を有している。

さらに、粘着剤としてポリイソブチレン、鉛油を含有するモノリシックタイプのフェンタニル貼付剤も開示されているが（例えば、特許文献1）、該ポリイソブチレン粘着剤層は、10～30%ものフェンタニルを粘着剤層中に含むも

のであり、かかる場合には時間の経過とともに製剤中でフェンタニルの結晶化を引き起こすことが懸念され、主として粘着物性や薬物放出性の観点から現実的ではない。

一方、ポリイソブチレンを接着剤とするものも公知となっているが、例えば特許文献4では、該ポリイソブチレンポリマーは、油性で非極性の液体活性物質を経皮投与するための接着剤であり、本発明のフェンタニルのような常温で固体の活性物質の経皮外用貼付剤を開示するものではなく、また、鉛油を含むものでもないため（例えば、非特許文献1参照）、粘着性等に問題を有する。

特許文献1

特開昭61-37725号公報（第1～10頁）

特許文献2

特開平10-45570号公報（第1～10頁）

特許文献3

特開2000-44476号公報（第1～8頁）

特許文献4

特表平5-507682号公報（第1～6頁）

非特許文献1

サミール・ディー・ロイらによる（Samir D Roy et al.）「ジャーナル オブ ファーマシューティカル サイエンス（Journal of Pharmaceutical Sciences）」、（米国）、1996年5月、第5号85巻、p 491

発明の開示

したがって、本発明の課題は、製造方法が簡易であるため製造コストの低減が可能であり、かつ製剤の付着性および追従性が従来品よりも改善され、製剤安定性も高く、さらに皮膚透過性にも優れる持続性のフェンタニル経皮外用貼付剤を提供することにある。

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、P I B、鉛油およびフェンタニルの混合比を最適化することによって上記課題が解決されることを見出し本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は支持体および該支持体の一側面に粘着剤層を有する経皮外用貼付剤であって、該粘着剤層中にポリイソブチレン、鉛油および活性成分としてフェンタニルを含有し、ポリイソブチレンおよびフェンタニルの配合量は粘着剤層中それぞれ75.2～94.2質量%および1～6質量%であり、鉛油はポリイソブチレンに対して0.25～0.05質量部である、前記貼付剤に関する

また、本発明は、ポリイソブチレンが平均分子量800,000～1,600,000の範囲である高分子量ポリイソブチレンおよび平均分子量30,000～80,000の範囲である低分子量ポリイソブチレンの混合物である、前記貼付剤に関する。

さらに、本発明は、高分子量ポリイソブチレンと低分子量ポリイソブチレンの質量比が1：9～2：3である、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、鉛油が、流動パラフィンである、前記貼付剤に関する。

さらに、本発明は、粘着剤層が、さらに経皮吸収促進剤を含む、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、経皮吸収促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタン、オレイルアルコールからなる群から選択される1種または2種以上である、前記貼付剤に関する。

またさらに、本発明は、適用時に5～80cm²の面積を有する、前記貼付剤に関する。

前記のとおり、本発明のフェンタニル経皮外用貼付剤は、支持体上に粘着剤を有し、該粘着剤は、PIBおよび鉛油を、特定の濃度、すなわち1：0.25～1：0.05の質量比で混合せしめたことを特徴とする。かかる構成をとることによって、フェンタニルの長期間投与が可能となる。すなわち、本発明の貼付剤によれば、適用48～72時間後においても、フェンタニルの血中濃度を1ng/ml以上に保つことができる。また、本発明の貼付剤においては、粘着剤の凝集および膏体残りがないため、長期間投与による患者の負担を軽減することができる。

さらに、本発明の貼付剤は、リザーバータイプ貼付剤のように薬物放出速度

制御膜粘着層を必要とせず、また、イオンペアタイプ貼付剤より、製造工程（混合、成膜、乾燥）の条件を容易に設定可能であるため、従来のフェンタニル経皮外用貼付剤より簡便な製造方法によって製造することができる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の貼付剤（実施例5）を貼付した際の雌ウサギにおけるフェンタニルの血漿中濃度の推移を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明のフェンタニル経皮外用貼付剤についてさらに詳しく説明する。

本発明のフェンタニル経皮外用貼付剤における薬理活性物質は、フェンタニル自身であって、その塩は含まない。該フェンタニルは、粘着剤層に含有される。

なお、フェンタニルは、本発明の貼付剤の粘着剤層全体の質量に基づいて、1～6%で配合することが好ましい。配合量を1質量%以上にすることによって、経皮外用貼付剤として充分な透過量を得ることが容易になり、6質量%以下にすることによって、結晶析出による製剤自体の物性に対する悪影響を確実に排除することができる。

フェンタニルの配合量が1～6質量%であれば、高い血中濃度を達成できるので好ましい。また、フェンタニルの配合量が1.5～2.5質量%の場合、製剤物性及び付着性の面でも特に好ましい。

また、本発明の貼付剤の粘着剤は、PIBからなり、PIBの配合量は75.2～94.2質量%であり、好ましくは80～94.2質量%であり、より好ましくは85～90質量%である。PIB配合量を75.2質量%以上にすることによって十分な粘着性を得ることが可能になり、94.2質量%以下にすることによって、粘着剤の凝集および膏体残りを避けることができる。

PIBが、高分子量PIBと低分子量PIBとを含むと、粘着剤としての機能を有するようになり粘着物性の面で好適である。

高分子量PIBの粘度平均分子量(Flory)は、好ましくは800,000～

1, 600, 000であり、さらに好ましくは900, 000~1, 500, 000、特に好ましくは、1, 000, 000~1, 400, 000である。

また、低分子量P I Bの粘度平均分子量(Flory)は、好ましくは30, 000~80, 000であり、さらに好ましくは35, 000~70, 000、特に好ましくは35, 000~60, 000である。

また、高分子量ポリイソブチレンと低分子量ポリイソブチレンの質量比は1 : 9~2 : 3が好ましく、さらに好ましくは、1 : 7~1 : 5である。

高分子量ポリイソブチレンと低分子量ポリイソブチレンを上記混合比することにより、粘着剤層の凝集および膏体残りを避けることができる。

なお、上記平均分子量は、粘度法により測定された粘度平均分子量(Flory)である。

粘着剤には、前記の通りP I Bに加えて鉛油を混合せしめるが、それらの濃度比は1 : 0. 25~1 : 0. 05、好ましくは1 : 0. 15~1 : 0. 05、さらに好ましくは1 : 0. 1~1 : 0. 05である。該配合量で鉛油を混合せしめることによって、本発明の目的である長期投与に適した貼付剤の粘着力が得られる。該鉛油としては、前記目的にかなうものであればいずれのものでもよいが、流動パラフィンが好ましい。

なお、本発明の貼付剤の粘着剤には、フェンタニルの経皮吸収促進剤を含んでもよい。該経皮吸収促進剤は、薬剤の経皮吸収促進作用が認められている1種または2種以上の化合物であればいずれのものでもよく、例えば炭素鎖数6~20の脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステル、アルキルエーテル、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステル、アリールエーテルを挙げることができる。さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)またはその誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリソルベート類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系、ショ糖脂肪酸エステル類等を挙げることができる。

好ましい例としては、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノ

レン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタン、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルビネオール、1-メントール、ボルネオール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d l-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60（硬化ヒマシ油）、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン（以下、「ピロチオデカン」と略記する。）が挙げられるが、特に脂肪酸エステルおよび脂肪族アルコールは好ましい。中でも、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタンおよびオレイルアルコールは好ましい。

前記吸収促進剤は、本発明の製剤の粘着層全体の質量に基づいて、0.01～20質量%、さらに0.1～10質量%、特に0.5～3質量%の量で配合されることが好ましい。吸収促進剤の配合量を20質量%以下にすることによって、発赤、浮腫等の皮膚への刺激性を防ぐことが可能になり、0.01質量%以上において吸収促進剤の配合の効果が得られる。

さらに、本発明の貼付剤において、皮膚から発生した汗等の水性成分を吸収させるために、必要に応じて親水性ポリマーを配合することもできる。親水性ポリマーとしては、例えば、軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体（カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロール(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)）、デンプン誘導体（プルラン）、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリ酢酸ビニル(VA)、カルボキシ

ビニルポリマー（CVP）、エチル酢酸ビニル共重合体（EVA）、オイドラギット、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ソーダ、ポリイソブチレン無水マレイン酸共重合体、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、アラビアガム、トラガント、カラヤガム、ポリビニルメタクリレートが好ましく、特に軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体（CMC Na、HPMC、HPC、MC）、オイドラギットが好ましい。親水性ポリマーは、本発明の貼付剤の粘着層全体の質量に基づいて、0.1～20質量%、特に0.5～10質量%配合することが好ましい。

また、本発明の貼付剤の粘着層には、所望により架橋剤、防腐剤、抗酸化剤等のその他の成分を配合することができる。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が好ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が好ましい。抗酸化剤としては、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、ascaルビン酸、ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアイアレン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）等が好ましい。なお、本発明の貼付剤の粘着層は、非水系の基剤からなることが好ましく、非水系の基剤とすることにより本発明の効果をより有效地に得ることができる。

本発明の貼付剤の粘着層は、いずれの従来法によっても製造することができる。例えば、溶剤法により製造する場合には、配合されるポリマーの有機溶剤溶液に、他の成分を添加、攪拌後、支持体に展延し、乾燥させて本製剤を得ることができる。また、配合されるポリマーがホットメルト法により塗工可能であるものである場合には、高温でポリマー成分を溶解させた後、他の成分を添加し、攪拌し、支持体に展延して本製剤を得ることができる。

また、本発明の貼付剤は、粘着層が上記のような組成から構成され、それを支持する支持体を有するものであれば、その他の層やそれらを構成する成分は、特に限定されず、いずれの層から構成されるものであってもよい。例えば、本

発明の貼付剤は、支持体および粘着層の他、粘着層上に設けられる剥離ライナ一層等を含むことができる。

前記支持体は、例えば、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、紙、アルミニウムシート等またはそれらの複合素材からなることができる。

本発明の貼付剤によれば、フェンタニルが皮膚を経由して従来の経皮吸収製剤に比してより長期的に吸収されるため、麻薬性鎮痛剤の経口投与が困難な患者にとって、疼痛緩和のより有力な手段となる。また侵襲的な投与方法である持続皮下投与方法に比して、非侵襲的に投与することができ、患者の負担も軽減することができることは勿論である。

また、投与量についても、製剤を裁断すること等により、患者の症状、年齢、体重、性別等に応じて、容易に調節することができる。適用時の本発明の貼付剤の面積は特に限定されないが、 $5 \sim 80 \text{ cm}^2$ が好ましく、より好ましくは $5 \sim 70 \text{ cm}^2$ であり、さらに好ましくは $5 \sim 45 \text{ cm}^2$ である。 80 cm^2 以下にすることによって適用時の扱いが好適なものになり、 5 cm^2 以上にすることによって、有効成分の十分な血中濃度を維持することが容易になる。

[実施例]

以下、実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。なお、実施例中、「%」とあるものは、特に断らない限り「質量%」を意味するものである。

実施例 1

高分子量P I B	31.0%
低分子量P I B	62.0%
流動パラフィン	5.0%
フェンタニル	2.0%
全量	100.0%

これらの組成中、流動パラフィンとフェンタニルを室温で攪拌した後、基剤のトルエン溶液を添加攪拌し、P E T フィルムに展延し、110°Cで15分間乾燥させ、50 μmの粘着層を得て、常法により本発明の貼付剤を得た。

実施例2～6及び比較例1～3においては、それぞれ高分子量P I B、低分子量P I B、流動パラフィン及びフェンタニルの含有量を下記及び表1に示すとおりとし、他の成分の含有量をそれに応じて調整したこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製した。

実施例2

高分子量P I B	27.0%
低分子量P I B	63.0%
流動パラフィン	9.0%
フェンタニル	1.0%
全量	100.0%

実施例3

高分子量P I B	17.6%
低分子量P I B	70.4%
流動パラフィン	6.0%
フェンタニル	6.0%
全量	100.0%

実施例4

高分子量P I B	36.0%
低分子量P I B	54.0%
流動パラフィン	7.0%
フェンタニル	3.0%
全量	100.0%

実施例 5

高分子量P I B	12.8%
低分子量P I B	76.7%
流動パラフィン	5.0%
ミリスチン酸イソプロピル	3.0%
フェンタニル	2.5%
全量	100.0%

実施例 6

高分子量P I B	63.0%
低分子量P I B	27.0%
流動パラフィン	9.0%
フェンタニル	1.0%
全量	100.0%

比較例 1

高分子量P I B	23.3%
低分子量P I B	46.7%
流動パラフィン	28.0%
フェンタニル	2.0%
全量	100.0%

比較例 2

高分子量P I B	18.6%
低分子量P I B	74.4%
流動パラフィン	1.0%
フェンタニル	6.0%
全量	100.0%

比較例 3

高分子量P I B	14.0%
低分子量P I B	56.0%
流動パラフィン	24.0%
フェンタニル	6.0%
全量	100.0%

(試験例)

(方法)

前記各製剤の皮膚透過性、粘着性、凝集性、付着性および膏体残り（プラセボ使用）を以下の方法によって評価した。また、同じ基準に基づいて、皮膚透過性及び製剤物性両面から製剤性能としての総合評価をした。

(皮膚透過性試験)

実施例 1～6 及び比較例 1～3 で得られた各貼付剤を用いて以下の試験を行った。

まず、ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター側層として、33°Cの温水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。次に、皮膚の角質層側に貼付剤（製剤適用面積 5 cm²）を貼付し、レセプター層として生理食塩水を用いて 10 ml/hr で 1 時間毎に 12 時間までレセプター溶液をサンプリングし、その流量を測定すると共に、高速液体クロマトグラフィーを用いて薬物濃度を測定した。得られた測定値から 1 時間当たりの薬物透過速度を算出し、定常状態における皮膚の単位面積当たりの薬物透過速度を求めた。試験開始から 12 時間までの間に得られた薬物透過速度の最大値（最大皮膚透過速度）を表 1 に示す。

(製剤物性試験)

実施例 1～6 及び比較例 1～3 の各貼付剤についてプローブタックテスター及びピール試験機により粘着性を、クリープ測定機により凝集性、付着性をそれぞれ測定した。以下の基準：

○：良好

△：適

×：不適

に基づいて製剤物性を評価した。また、同じ基準に基づいて、皮膚透過性及び製剤物性両面から製剤性能としての総合評価をした。得られた結果を表1に示す。

(付着性試験)

実施例1～6及び比較例1～3の各貼付剤について、それぞれ 40 cm^2 のプラセボ製剤を健常成人男子10名に胸部に3日間貼付し、剥離時に膏体残りの生じた場合には、その状態を記録した。

(ウサギ血中動態試験法)

実施例5にて得られた貼付剤を 8 cm^2 となるように裁断し、以下の通りウサギの血中動態試験を行った。すなわち背部を剃毛した日本白色種ウサギ(18週齢、メス、体重約3kg)4羽に上記製剤を各1枚貼付し、72時間後に剥離した。製剤貼付後1、2、4、8、12、24、48、72、74、76、80時間後に耳介静脈より採血を行い、得られた血漿中のフェンタニル濃度をLC/MS/MS法より定量した。測定された血漿中フェンタニル濃度の時間推移挙動を平均値±S.D.として図1に示した。

表 1

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例1	比較例2	比較例3
高分子量PIB(%)	31.0	27.0	17.6	36.0	12.8	63.0	23.3	18.6	14.0
低分子量PIB(%)	62.0	63.0	70.4	54.0	76.7	27.0	46.7	74.4	56.0
流動ノバラフイン(%)	31.0	9.0	6.0	7.0	5.0	9.0	28.0	1.0	24.0
ミリスチン酸 イソプロピル(%)	-	-	-	-	3.0	-	-	-	-
フェニタニル (%)	2.0	1.0	6.0	3.0	2.5	1.0	2.0	6.0	6.0
計	100	100	100	100	100	100	100	100	100
付着性	○	○	○	○	○	△	○	×	×
凝集性	○	○	○	○	○	○	○	○	×
粘着性	○	○	○	○	○	△	○	○	○
軟体残り	○	○	○	○	○	○	×	○	×
皮膚透過性 (ヘアレスマウス、 $\mu_E/\text{cm}^2/\text{h}$)	6.0	5.2	15.0	9.8	8.0	4.9	6.5	15.0	16.5
総合評価	○	○	○	○	○	△	×	×	×

(結果)

表1に示すように、本発明の貼付剤は、粘着性、凝集性、付着性および膏体残りのいずれにおいても良好であった。これに対して、流動パラフィンの配合量がPIBに対して多い比較例1(PIB:流動パラフィン=1:0.4)は、膏体残りが発生し、少ない比較例2(PIB:流動パラフィン=1:0.01)では、粘着性が十分ではなかった。合計のPIB量が75.2質量%より少ないと、物性面において劣るため、製剤化するのは困難である。

なお、粘着性、凝集性、付着性および膏体残りについては前記のとおり、フェンタニルを含有しないプラセボ間での比較である。しかしながら、フェンタニルがこれらの物理的性質に及ぼす影響は小さいから、フェンタニルを配合した本発明の貼付剤は、粘着性等においても良好であると考えられる。

また、本発明の貼付剤は、皮膚透過性の指標である最大皮膚透過速度も十分な値を示した(表1)。

以上の結果から、本発明の貼付剤は、フェンタニルの十分な皮膚透過性を与えるのみならず、粘着性、凝集性、付着性および膏体残りにおいても優れることが明らかになった。

本発明の貼付剤によってフェンタニルのウサギ血漿中濃度は貼付後約12時間でC_{MAX}に達し、貼付後72時間が経過するまで1ng/ml以上の濃度が保たれた。この結果及びヒトに対してフェンタニル貼付剤を貼付した場合の吸収性及び血漿中濃度時間推移は、ウサギに比べ、より穏やかであるという一般的知見(大塚ら、フェンタニルをウサギに皮下および経皮投与後の体内動態、Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) vol.29 no.11 2001 887-897、水口ら、癌性疼痛に対するフェンタニルパッチ(KJK-4263)の臨床評価(1)、医薬ジャーナル Vol. 37, No.8, 2001/p.2389-2402)とから、本願発明の貼付剤により患者への適用48~72時間後においてもフェンタニルの血中濃度を1ng/ml以上に保つことができる事が明らかになった。

産業上の利用可能性

本発明によれば、製造方法が簡易であり、かつ長期持続性を有し、さらに皮膚への付着性および追従性に優れたフェンタニル経皮外用貼付剤としての適用が可能である。

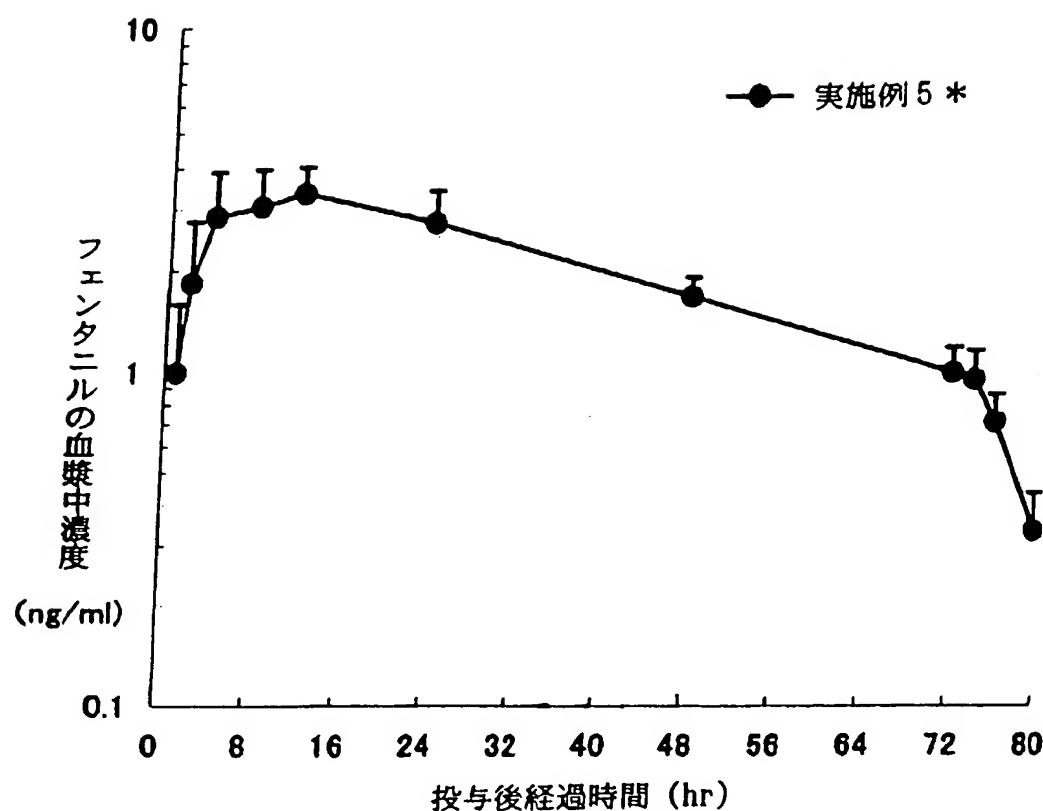
請求 特 求 の 範 囲

1. 支持体および該支持体の一側面に粘着剤層を有する経皮外用貼付剤であつて、該粘着剤層中にポリイソブチレン、鉛油および活性成分としてフェンタニルを含有し、ポリイソブチレンおよびフェンタニルの配合量は粘着剤層中それぞれ75.2～94.2質量%および1～6質量%であり、鉛油はポリイソブチレンに対して0.25～0.05質量部である、前記貼付剤。
2. ポリイソブチレンが平均分子量800,000～1,600,000の範囲である高分子量ポリイソブチレンおよび平均分子量30,000～80,000の範囲である低分子量ポリイソブチレンの混合物である、請求項1に記載の貼付剤。
3. 高分子量ポリイソブチレンと低分子量ポリイソブチレンの質量比が1：9～2：3である、請求項2に記載の貼付剤。
4. 鉛油が、流動バラフィンである、請求項1～3のいずれかに記載の貼付剤。
5. 粘着剤層が、さらに経皮吸収促進剤を含む、請求項1～4のいずれかに記載の貼付剤。
6. 経皮吸収促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタン、オレイルアルコールからなる群から選択される1種または2種以上である、請求項5に記載の貼付剤。
7. 適用時に5～80cm²の面積を有する、請求項1～6のいずれかに記載の貼付剤。

要 約

本発明は、支持体および該支持体の…側面に粘着剤層を有する経皮外用貼付剤であつて、該粘着剤層中にポリイソブチレン、鉛油および活性成分としてフェンタニルを含有し、ポリイソブチレンおよびフェンタニルの配合量は粘着剤層中それぞれ 75.2 ~ 94.2 質量% および 1 ~ 6 質量% であり、鉛油はポリイソブチレンに対して 0.25 ~ 0.05 質量部である貼付剤に関し、製造方法が簡易であり、かつ長期持続性を有し、さらに皮膚への付着性および追従性に優れる。

Fig. 1



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.